

**EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER
BILIAR EN CHILE.
ANALISIS PRELIMINAR**

Drs. Iván Serra ()
Alfonso Calvo (**)
Allan Sharp (***)*

Cuad. Méd. - Soc. , XXVII. 2; 63 - 73, 1986

ABSTRACT: *A study of the biliary cancer in Chile between 1970-1984 is done. Its notorious increase is attributed to decrease of cholecistectomies, prevalence of gallstones, typhoid fever and aging of population.*

Key Words: GALLBLADDER NEOPLASM - OCURRENCE - EXTRA-HEPATIC BILIARY TRACT CANCER - EPIDEMIOLOGY - CHILE.

INTRODUCCION .

El cáncer biliar en Chile está aumentando en forma clara y mantenida. En los últimos 15 años ha pasado del sexto al tercer lugar entre todos los cánceres, detrás del gástrico que está disminuyendo y del broncopulmonar que también aumenta pero con menor velocidad. Este incremento ya ha sido constatado (1, 2) pero atribuido a posibles errores de tabulación o error diagnóstico. Los autores piensan, en base a la experiencia quirúrgica y anátomo-patológica del Hospital Sótero del Río, además de las cifras nacionales, que existe un aumento verdadero de la incidencia del cáncer biliar en Chile en el período 1970-1984. El análisis de esta hipótesis es el principal objetivo de este trabajo. Interesa también entregar un aporte al conocimiento de factores predisponentes de este cáncer y sugerir eventuales mecanismos de prevención y control.

MATERIAL Y METODO.

Se utilizó la información entregada por el Servicio Nacional de Salud y Ministerio de Salud (3) para el análisis de las muertes a nivel nacional en el período 1970-1984. Además, la entregada por estas mismas instituciones (4) para el estudio de tendencias en intervenciones quirúrgicas, biopsias y autopsias. En el caso de tifoidea y paratifoidea, que se han relacionado con este cáncer en la literatura

mundial, se usaron los Anuarios de Enfermedades de Notificación Obligatoria (5). Parte de los datos señalados, ha sido confrontada e incluso corregida con información proveniente del Servicio de Salud Sur Oriente (6, 7) en lo que se refiere a actividades del Hospital Sótero del Río.

Se ha efectuado además una revisión de las publicaciones nacionales, la mayoría de ellas clínicas, sobre el tema (1, 2, 8-49) e iniciado otra de la literatura extranjera.

La denominación cáncer biliar corresponde siempre al de vesícula biliar y vía biliar extrahepática, de acuerdo a la Clasificación Internacional (rubro 156) vigente desde 1968 y sin cambios hasta ahora en lo que se refiere a esta localización.

RESULTADOS.

Se observa un sostenido aumento del número de fallecidos por cáncer biliar entre 1970 y 1984. La tendencia al incremento es constante y ha llevado las muertes de 1970 por esta causa específica a una casi triplicación al final de este período de 15

(*) Servicio de Urgencia, Hospital Sótero del Río. Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

(**) Servicios de Urgencia y Cirugía, Hospital Sótero del Río.

(***) Becado, Servicio de Cirugía, Hospital Sótero del Río.

Gráfico 1
NUMERO TOTAL DE FALLECIDOS POR CANCERES SELECCIONADOS
 CHILE 1970 - 1984

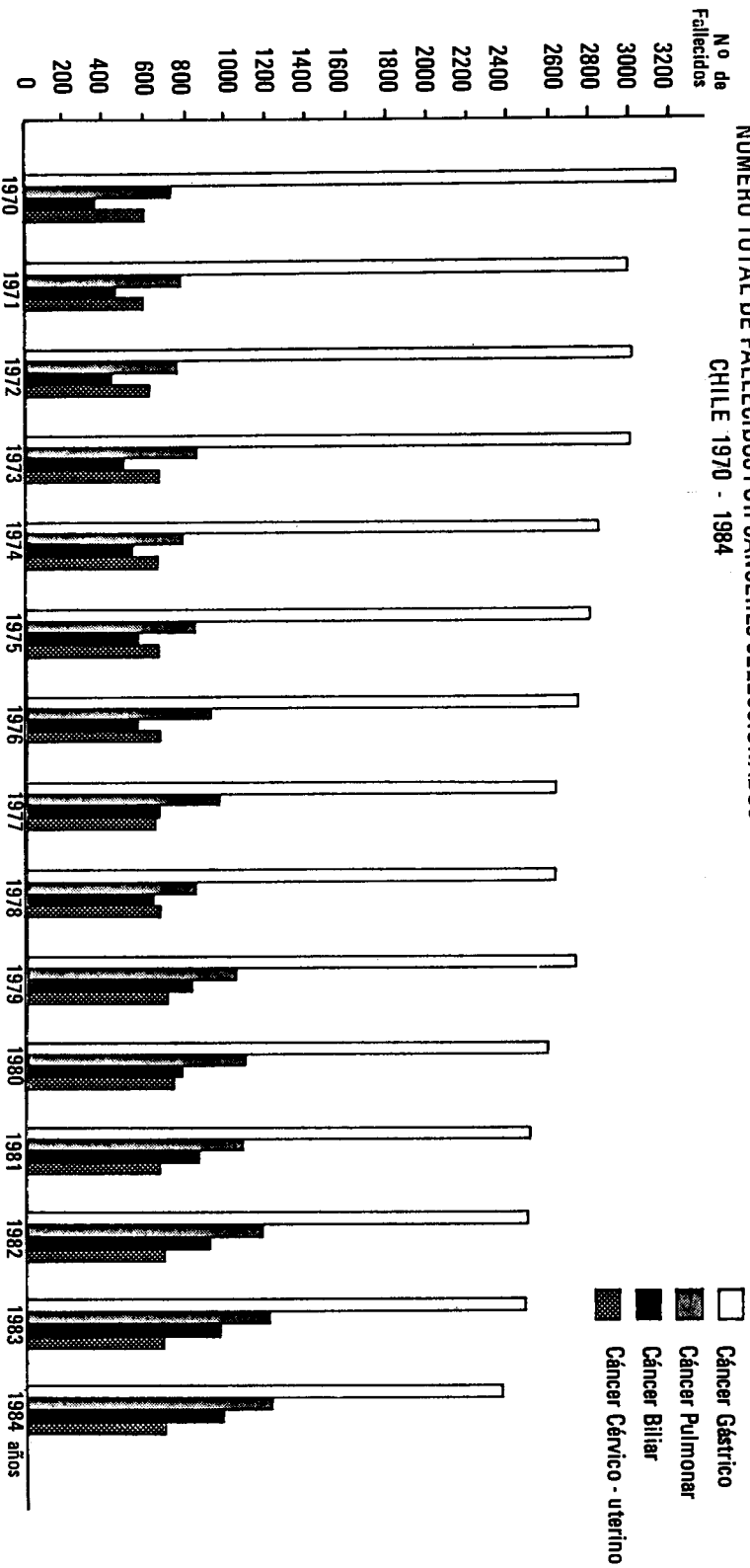
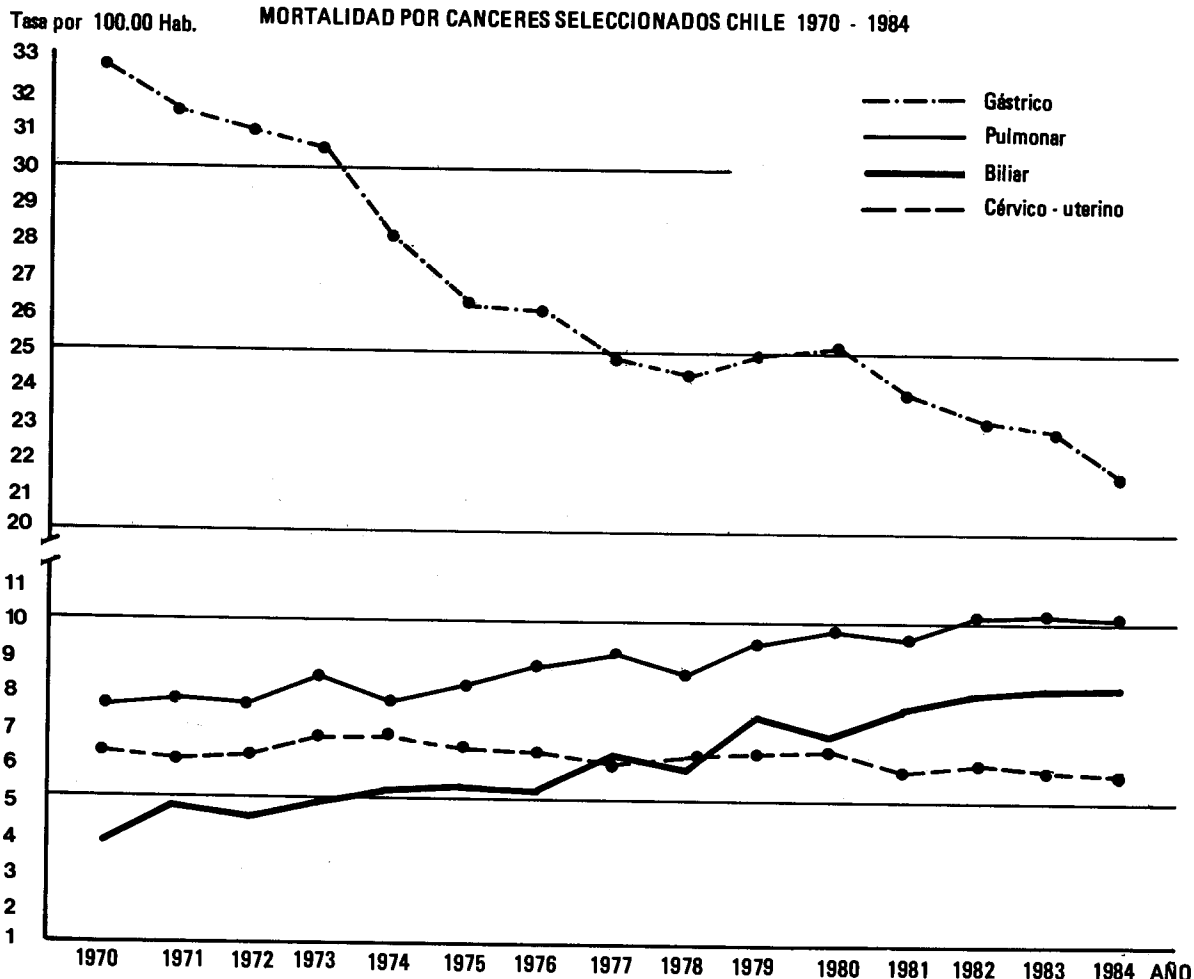


GRAFICO 2
MORTALIDAD POR CANCERES SELECCIONADOS CHILE 1970 - 1984



años. Los otros dos cánceres más frecuentes que aumentan en el período analizado son el broncopulmonar que lo hace a un ritmo menor y el cérvico-uterino muy escasamente, considerando el número de fallecidos. El cáncer más importante, el gástrico, disminuye en forma marcada pero sigue ocupando todavía el primer lugar (Gráfico 1).

Si en vez de considerar el número de muertes se analizan las tasas, la situación cambia-sólo en relación al cáncer cérvico-uterino que disminuye en vez de aumentar, pasando a ocupar el cuarto lugar, por debajo del cáncer biliar que se acerca por otra parte el broncopulmonar. El cáncer gástrico disminuye en forma acentuada, duplicando solamente al broncopulmonar al final del período, el que ocupa siempre el segundo lugar. Es curioso observar que

existe para cada uno de ellos una clara regularidad de la tendencia, positiva o negativa, leve o acentuada, a lo largo de todo el período (Gráfico 2).

El número total de fallecidos por todo tipo de cánceres sube en Chile en el período 1970-1984 desde 9.368 a 12.015 o sea, un aumento de 23.8 0/o muy similar al de la población general que fue de 26.8 0/o. Por cánceres específicos se aprecia un aumento espectacular en el biliar (174.1 0/o), importante en el broncopulmonar (69.1 0/o) y escaso en el cérvico-uterino (16.4 0/o) mientras que el gástrico disminuye (- 23.9 0/o). Al utilizar las tasas se observa una situación más real en la cual los porcentajes en que incrementan su importancia son: biliar (118.9 0/o) y broncopulmonar (32.9 0/o) y los que la disminuyen son: gástrico (- 33.6 0/o) y cérvico-

TABLA 1
 NUMERO DE MUERTES POR CANCERES SELECCIONADOS Y TASAS POR 100.000
 CHILE 1970 Y 1984

ORGANO	1970		1984		VARIACION 1970 - 1984	
	MUERTES	TASA 10 ⁵	MUERTES	TASA 10 ⁵	MUERTES	TASA 10 ⁵
Estómago	3.067	32,7	2.335	19,7	- 23,9 %	- 33,6 %
Pulmón	712	7,6	1.204	10,1	+ 69,1 %	+ 32,9 %
Biliar	351	3,7	962	8,1	+ 174,1 %	+ 118,9 %
Cuello Utero	586	6,3	682	5,7	+ 16,4 %	- 9,5 %
TOTAL	9.368	100,0	12.015	101,1	+ 28,3 %	+ 1,1 %

uterino (- 9.5 %). Los cambios numéricos y proporcionales se aprecian en la Tabla 1.

Otros cánceres frecuentes en Chile muestran cambios poco significativos en el mismo período 1970-1984 (Tabla 2). No se incluyen el hepático y de próstata, más frecuentes que algunos de los señalados.

Parece interesante señalar la importancia relativa de los cuatro cánceres más importantes en Chile comparando 1970 y 1984 (Gráfico 3). Vale la pena precisar que la certificación médica de los cánceres en general y del biliar en particular, es bastante alta en nuestro país. En cáncer biliar fue de 96.9 % en 1970 con sólo un 3.1 % efectuado en base a declaración de testigos. En 1983 la situación es similar con 95.4 % y 4.6 % respectivamente.

Como se puede apreciar, los cambios más notables en el período 1970-1984 son por una parte, la gran disminución del cáncer gástrico y por la otra, el extraordinario incremento del cáncer biliar. Inte-

resa precisar las eventuales causas de este espectacular aumento pero antes debe analizarse si este aumento puede ser considerado real.

DISCUSION.

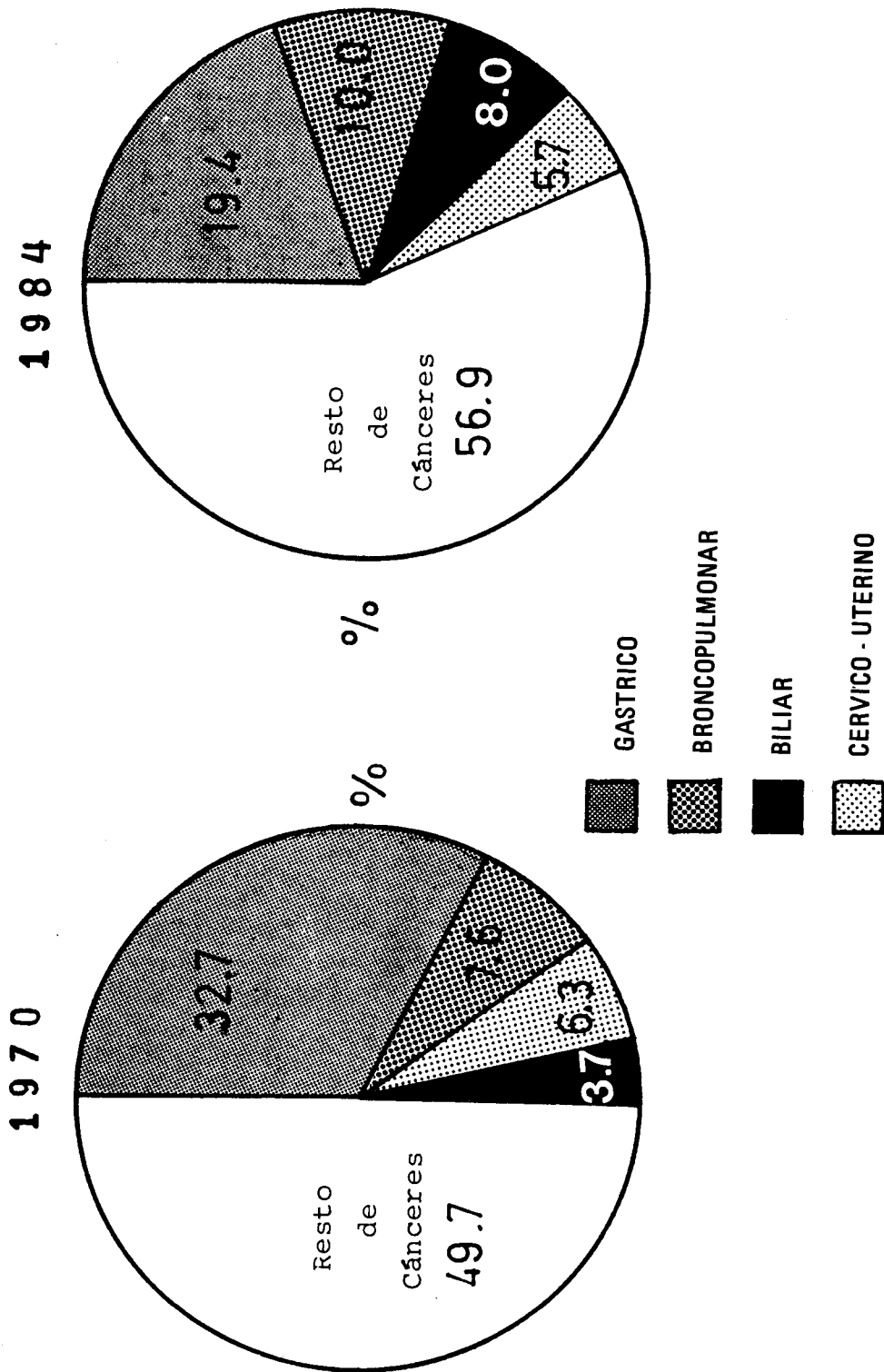
El notable aumento de una enfermedad crónica y degenerativa como es el cáncer biliar obliga a estudiar, en primer lugar lo ocurrido en relación a cambios en la clasificación o nomenclatura que pudieran haber inducido un aumento no verdadero del cáncer biliar.

La Séptima Revisión de 1955, editada en 1957 incluía en el rubro 155 el cáncer hepático primario además del biliar intra y extrahepático mientras el 156 comprendía el cáncer hepático secundario. La Octava Conferencia de Revisión de 1965, editada en 1968 y con igual fecha de aplicación en Chile introdujo un cambio importante y positivo al separar el cáncer hepático primario de los cánceres biliares extrahepáticos (vesícula biliar, vía

TABLE 2
 NUMERO DE MUERTES Y TASAS EN OTROS CANCERES SELECCIONADOS,
 CHILE 1970 Y 1984

ORGANO	1970		1984		VARIACION 1970 - 1984	
	MUERTES	TASA 10 ⁵	MUERTES	TASA 10 ⁵	MUERTES	TASA 10 ⁵
Mama	427	4,6	664	5,6	+ 55,5 %	+ 21,7 %
Esófago	504	5,3	570	4,8	+ 13,1 %	- 9,4 %
Páncreas	255	2,7	428	3,6	+ 67,8 %	+ 33,3 %
Colon	301	3,2	399	3,4	+ 32,6 %	+ 6,3 %
Recto	163	1,7	221	1,9	+ 35,6 %	+ 11,8 %

GRAFICO 3 IMPORTANCIA RELATIVA DE CANCERES SELECCIONADOS CHILE 1970 - 1984



biliar extrahepática, de ampolla y no especificado). Los segundos quedan en el rubro 156 con exclusividad mientras el cáncer hepático ocupa el 155 con el agregado solamente del cáncer biliar intrahepático.

Por lo expuesto, no tiene sentido hacer comparaciones o establecer tendencias en relación a cáncer biliar con anterioridad a 1970 (estrictamente 1968) pero sí total certidumbre en hacerlo con posterioridad. A partir de la fecha señalada no hay cambios de clasificación que incidan en el cáncer biliar extrahepático ya que la Novena Revisión de 1975 en actual vigencia, editada en 1978 y aplicada en Chile desde 1980 mantuvo el rubro 156 (cáncer biliar) sin variación alguna. Sin embargo, introdujo un cambio en el 155 (cáncer hepático) que puede inducir a confusión al agregarle el cáncer de hígado no especificado. Esto ha determinado un aumento brusco e importante de los cánceres hepáticos sin significar obviamente ninguna alteración, originada en nomenclatura o tabulación, de los cánceres biliares extrahepáticos como se aprecia en la Tabla 3.

El cambio en la clasificación de los cánceres biliares de 1968 y conservado en 1978 es altamente

positivo ya que permite diferenciar el cáncer biliar del hepático aunque lo ideal sería que la información fuera manejada con sus 4 dígitos: 156.0 (vesícula biliar), 156.1 (vía biliar extrahepática), 156.2 (ampolla de Vater) además del 156.9 (no especificado). Debería considerarse además el cáncer de vía biliar intrahepática (rubro 155.1) que está junto con el cáncer hepático primario (155.0) y el de hígado, no especificado como primario ni como secundario (155.2).

Los autores han iniciado una revisión que considere la diferenciación con 4 dígitos, analizando además sexo, edad, región geográfica, tipo histológico, etapificación, etc. Se sabe que la epidemiología de los distintos cánceres biliares es diferente y que se justifica su análisis por separado. El cáncer vesicular tiene relación con la colelitiasis, predomina ampliamente en mujeres y es muy agresivo. El de vía biliar extrahepática incluyendo ampolla es más parecido al pancreático: menos frecuente, no tiene tan claro predominio femenino e incluso en algunas series hay leve preferencia del sexo masculino, es de más lento crecimiento y presenta menor tendencia a metástasis, además de no ofrecer evidencias de

TABLA 3
MORTALIDAD POR CANCER HEPATICO Y CANCER BILIAR, CHILE 1970 - 1984

AÑO	CANCER DEL HIGADO Y VIA BILIAR INTRAHEPATICA (155)		CANCER DE VESICULA BILIAR Y VIA BILIAR EXTRAHEPATICA (156)	
	Nº	TASA 10 ⁵	Nº	TASA ⁵
1970	87	0.9	351	3.7
1971	82	0.9	459	4.8
1972	97	1.0	436	4.5
1973	102	1.0	481	4.9
1974	90	0.9	523	5.2
1975	128	1.2	548	5.3
1976	138	1.3	544	5.2
1977	145	1.4	663	6.2
1978	144	1.3	629	5.8
1979	155	1.4	804	7.3
1980*	506	4.5	763	6.8
1981	523	4.6	848	7.5
1982	455	4.0	913	7.9
1983	465	4.0	950	8.1
1984	454	3.8	962	8.1

(*) Comienzo de aplicación en Chile de la 9a. Revisión Internacional de 1978.

relación con la colelitiasis. El cáncer predominante en Chile es el vesicular, sobre el 80 0/o, mientras que en los países desarrollados es del orden del 60 0/o. Aparentemente, no hay evidencia en nuestro medio de cambios importantes de éste en relación a los de la vía biliar extrahepática en los últimos 15 años.

Otra posibilidad de aumento no real, sería la inclusión de cánceres de otro origen por metástasis en vesícula o vía biliar extrahepática. El error diagnóstico es en verdad descartable, desde un punto de vista práctico, en todos aquellos enfermos que han sido operados y biopsiados, los cuales serían la gran mayoría. La confusión es ocasional y sólo en la diferenciación entre vesícula y vía biliar principal o más raramente entre esta localización y páncreas, dudas que se resuelven con la histología, evolución clínica, reoperaciones y otros exámenes complementarios. Hay una relativa cuantía de cánceres biliares no especificados, que debe estudiarse.

Otra eventual causa de un aumento no real del cáncer biliar en Chile podría ser un incremento de las intervenciones biliares en los últimos 15 años. Ello significaría mayores posibilidades diagnósticas al disponer de más especímenes para examen histopatológico. Esta hipótesis puede aparecer como factible dada la expansión de algunas actividades médicas, entre las cuales están las intervenciones quirúrgicas, en el período 1970-1984. Lamentablemente, este análisis que ratifica un aumento de 39 0/o en el país y de 165 0/o en el Area Sur Oriente, sólo considera cirugía mayor (atención cerrada) y menor (ambulatoria) pero sin especificación de patología. De hecho, la información sobre cirugía mayor tiene limitaciones ya que incluye operaciones efectuadas sin especificar anestesia. Por ejemplo, en 1976 se consignan 11.009 intervenciones de cirugía mayor en el Area Sur Oriente con 2.878 anestésicos generales y 4.201 con otras anestésicos quedando, en consecuencia, 3.930 sin anestesia.

Dadas las limitaciones que ofrece el análisis global de las intervenciones quirúrgicas en Chile y en el Area Sur Oriente (antes Area de Puente Alto y ahora Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente), según la información oficial disponible, se efectuó un análisis detallado de la cirugía biliar en el Area Sur Oriente en el período 1970-1984 según memo-

rias del Servicio de Cirugía. De esta manera se observa un aumento nominal desde 534 intervenciones biliares en 1970 hasta 663 en 1984. Corresponde a un aumento de 24 0/o en todo el período frente a un incremento de población del Area de 94 0/o. Si se establece una tasa de colecistectomías se ratifica la disminución real de 60 0/o que corresponde al descenso progresivo del número de intervenciones biliares por mil habitantes desde 1.6 en 1970 hasta sólo 1.0 en 1984. Por otra parte, la proporción de cirugía biliar dentro del total de las intervenciones del Servicio de Cirugía disminuye desde un 430/o en 1970 hasta sólo un 200/o en 1984. Al hacer esta revisión se comprobó que la información se puede perfeccionar al utilizar libros de altas, fichero central e incluso fichas clínicas. Se produce una elevación moderada de las intervenciones quirúrgicas biliares además de obtener categorización etaria y otros elementos. Este análisis está en actual proceso.

Es posible argumentar que la disminución relativa de la cirugía biliar en el Area Sur Oriente no es representativa de la situación nacional. Pero lo probable es que haya también una baja relativa en todo el país por la disminución absoluta de camas y relativa de recursos humanos (50), en la década del 70. Una posible compensación por disminución del promedio de estada y aumento ocupacional en los servicios quirúrgicos no parece suficiente aunque podría ser cuantificado.

Además lo observado en el Area Sur Oriente coincide con un estudio nacional reciente que muestra cifras similares. En 1983 se encontró en una muestra aleatoria representativa de todo el país, que en los hospitales tipo A sólo el 25.3 0/o estaba constituido por cirugía biliar y en los hospitales tipo B sólo el 17.8 0/o. Aquí ocurre un fenómeno interesante y es que muchas veces al considerar la importancia relativa de la cirugía biliar en los Servicios de Cirugía se evalúan sólo las intervenciones de mayor envergadura o con anestesia general obteniéndose cifras mayores del orden de 35 0/o.

Por otra parte, un eventual aumento de operaciones biliares debería ir correlacionado con un claro aumento del cáncer biliar incipiente (etapas 1 y 2) lo que no ha sido demostrado. Esto en el entendido de que un eventual aumento de las intervenciones biliares se acompañe de mantención

o incremento de exámenes histopatológicos de las vesículas extirpadas. En relación a etapificación del cáncer de vesícula biliar llama la atención que en Chile ni el uso clínico ni el análisis científico han incorporado hasta ahora este importante elemento de juicio terapéutico y pronóstico usado en muchos países desde hace 10 años. Ello es otra muestra de la escasa importancia otorgada a este cáncer de tanta relevancia en nuestro país.

La clasificación de Nevin propuesta en 1976 basada en 5 estadios y 3 grados histológicos debe ser analizada en nuestro medio a la luz de estudios propuestos ya que los trabajos extranjeros (Morrow), no han mostrado sobrevida diferente en los grados 4 y 5.

El aumento de biopsias vesiculares sería una tercera hipótesis para explicar un aumento no real del cáncer biliar en el período 1970-1984. Expresado de otra manera sería: a una extirpación similar o incluso superior de vesículas biliares se agrega un examen histopatológico de todas o casi todas ellas mientras con anterioridad se examinaban sólo una parte de las mismas. Ahora bien, la información disponible muestra que los exámenes histopatológicos aumentan en forma constante durante los 15 años analizados pero no es posible precisar cuántos corresponden a vesículas biliares. El aumento de las biopsias es de un 98,3 % frente a un aumento de la población nacional de 26,8 % en todo el período. Los autores piensan que este factor ha jugado un rol en algunos Servicios pero que no tiene un peso nacional significativo.

Se sabe que entre los factores predisponentes, la coledocistitis es una patología asociada fuertemente con el cáncer de la vesícula biliar, hecho que no se discute en la actualidad. Esta asociación parece no ser efectiva en el cáncer de la vía biliar principal. Se han descrito cálculos biliares en el 70-98% de los casos de cáncer de vesícula. En Chile esta asociación también es muy fuerte pero aparece con un rango mayor entre 50-100 %.

Por esta razón nos parece importante y digno de destacar lo observado en nuestro medio sobre aumento progresivo de la coledocistitis en los últimos 30 años. Esto parece un hecho real y puede explicar parcialmente el incremento del cáncer biliar, particularmente el de vesícula. Destacan aquí un estudio de Medina (51) que encuentra en autopsias

del Hospital J.J. Aguirre un 11, 20 y 25% de coledocistitis en hombres y un 32, 44 y 53% en mujeres en los años, 1951, 1960 y 1970 respectivamente y otro de Norambuena (40) quien describe en el Hospital J. Kennedy de Valdivia un 18 y 29 % de coledocistitis en hombres y un 42 y 56 % en mujeres para el período 1949-70 y 1970-76. Un estudio más reciente en 1980 de autopsias del Hospital J.J. Aguirre ratifica el aumento progresivo de la coledocistitis con 34 % en hombres y 56 % en mujeres. Un ajuste por edad daría magnitudes aún más altas de 41 % y 63 %. También se observa el mismo incremento en autopsias del Instituto Médico Legal aunque en diferentes estudios (40, 52) un 5, 12 y 21% de coledocistitis en hombres y un 23, 24 y 50 % en mujeres para los años 1952, 1960 y 1970 respectivamente (en las últimas cifras se incluyen autopsias del Hospital de la Universidad Católica).

El mecanismo aducido para explicar la coledocistitis como factor predisponente del cáncer biliar es a través de lesión de la pared vesicular, facilitando la acción de cancerígenos o como factor irritativo propiamente tal.

Otro factor importante incriminado es la infección biliar bacteriana. Se ha demostrado que los portadores crónicos de bacilo tífico tienen seis veces más riesgo de cáncer hepático y biliar que los controles (53). En Chile, donde se observa un alza espectacular de la tifoidea desde 1977 con duplicación de las magnitudes previas y mantención posterior de altos niveles de endemia, esta infección podría ser una explicación parcial razonable del incremento del cáncer biliar.

El envejecimiento de la población de Chile en el período 1970-1984 ha jugado indudablemente un rol en el aumento del cáncer biliar. Su importancia que se establece ajustando las tasas brutas por edad es del orden del 10 %.

Una causa muy analizada en la literatura mundial es la acción de cancerígenos ambientales: colesterol, nitrosaminas, bilis alterada como colantreno, formamida, azotolueno, aflatoxina B₁. La experiencia chilena parece oponerse a la acción de las conocidas nitrosaminas ya que está disminuyendo el cáncer gástrico en forma constante en la misma medida que aumenta el cáncer biliar.

Un factor que debe estudiarse es la influencia geográfica que, cuando es muy fuerte, puede sugerir una etiología ambiental. Esto tendrá que ser cruzado y correlacionado con los hechos señalados más arriba con el fin de obtener inferencias orientadoras para profundizar determinadas investigaciones. En Chile no se han observado hasta ahora variaciones regionales significativas. Las tasas mayores han sido descritas para el período 1971-74 en Valdivia y Valparaíso mientras las menores se observaron en Chiloé, Linares y Malleco (39). Entre los países con estadísticas confiables se ha descrito más cáncer biliar en Polonia (Varsovia) y Alemania Oriental dentro de Europa (54) y en países latinoamericanos (55). Bolivia (La Paz) muestra tasas cinco veces superiores a las de E.E.UU. (56). Chile según el presente estudio revela magnitudes aún superiores.

En relación al factor racial en Estados Unidos se ha observado más riesgo en la población de origen indígena y después español por encima de otros ancestros europeos y el menor de todos es en raza negra (54). Curiosamente dentro de Europa es en Zaragoza, España, donde se observan las tasas más bajas de cáncer vesicular (54). El problema es que la raza se acompaña, con frecuencia, de otros factores que podrían ser los verdaderamente importantes como alimentación, condición socio-económica y otros.

Otras causas como la radiación (abdominal), ocupación y otros parecen de menor importancia en el cáncer biliar.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

1. Toda la evidencia disponible indica que el cáncer biliar en Chile ha tenido un incremento real, importante y mantenido en los últimos 15 años (1970-1984). Por otra parte, no existen elementos de juicio que indiquen que esta tendencia al incremento presente alguna perspectiva de detención o retroceso en el futuro inmediato. El incremento se basaría en aumento del componente vesícula biliar y no tanto en el de vía biliar extra-hepática.

2. Los factores que parecen estar jugando un rol importante en este incremento serían: disminución relativa de la cirugía biliar, aumento de coleli-

tiasis, alto nivel de morbilidad en tifoidea y envejecimiento de la población.

3. El elemento central en la prevención del cáncer biliar debe ser la extirpación de todas las vesículas con colelitiasis, particularmente en los grupos de más riesgo: personas de más de 50 años, mujeres y portadores de tifoidea.

4. Estudios epidemiológicos más completos deberán aportar más información tendiente a evaluar en forma adecuada el riesgo del cáncer biliar en Chile.

SUMMARY

1. Biliary cancer in Chile shows an actual, important and steady increase in the last 15 years (1970-1984), reaching a mortality rate of 8.1 per 100.000 habitants. The increase would be based on gallbladder cancer rather than extra-hepatic biliary tract cancer.

2. Four elements seem to play a role in this biliary cancer increase:

- decrease of cholecistectomies in relation with needs and population,
- increased prevalence of gallstones,
- high level of typhoid fever,
- aging of population.

3. The key decision in prevention of biliary cancer should be the excision of every gallbladder with gallstones, particularly in high risk groups: people aged over 50 years, women and typhoid carriers.

4. Future epidemiological research is needed to provide more information to evaluate groups at particularly high risk of biliary cancer.

RESUME

L'hypothèse posée par les auteurs est celle de l'existence d'une hausse certaine de l'incidence du cancer biliaire au Chili dans la période 1970-1984. L'analyse de cette hypothèse est le but de ce travail. Leurs conclusions sont les suivantes:

1. Toute l'évidence disponible montre que le cancer biliaire au Chili a subi, ces derniers 15 ans (1970-1984), un accroissement réel, important et soutenu, et qu'il n'existe aucun élément qui mène

à penser que cette tendance ait une perspective d'arrêt ou de recul dans un proche futur. Cet accroissement serait dû au composant vésicule biliaire plutôt qu'à la voie biliaire extrahépatique.

2. Les facteurs qui semblent jouer un rôle important dans cet accroissement seraient: une diminution relative de la chirurgie biliaire, une augmentation des cholélithiases, un niveau élevé de la morbidité par Typhoïde et un vieillissement de la population.

3. L'élément central de la prévention du cancer biliaire est l'extirpation de toutes les vésicules lithiasiques, en particulier chez les personnes âgées de plus de 50 ans, les femmes et les porteurs de typhoïde.

4. Des études épidémiologiques plus approfondies devraient apporter davantage d'information tendant à évaluer d'une façon plus adéquate le risque de cancer biliaire au Chili.

REFERENCIAS.

- 1) Médina, E. y Csendes, A.: Características epidemiológicas del cáncer en Chile. Rev. Méd. Chile 111: 69-75, 1983.
- 2) Sepúlveda, C.: Mortalidad y morbilidad en cáncer en Chile. Bol. Vig. Epid. 12(2):3-13, 1985.
- 3) Servicio Nacional de Salud y Ministerio de Salud. Anuarios de Defunciones, Chile, 1970-1984.
- 4) Servicio Nacional de Salud y Ministerio de Salud. Anuarios de Atenciones y Recursos, 1970-1984.
- 5) Servicio Nacional de Salud y Ministerio de Salud. Anuarios de Enfermedades de Notificación Obligatoria, Chile, 1970-1984.
- 6) Memorias del Servicio de Cirugía, Hospital Sótero del Río, 1970-1984.
- 7) Informe del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Sótero del Río, 1970-1984.
- 8) González, E.: Observación clínica. Rev. Médica Chile 37: 248-249, 1909.
- 9) Zegers, J.: Observación clínica, Rev. Méd. Chile 40:222, 1912.
- 10) Corizet, E.: Estudio sobre la mortalidad por el cáncer en Chile y la realización de su diagnóstico histológico precoz para todo el país. Anales Univ. Chile, 1930.
- 11) Garretón, A.: Sobre el cáncer primitivo de la vesícula biliar. Rev. Med. Chile 59: 195-198, 1931.
- 12) Acuña, M.; Montt, V y Barahona, R. : Cáncer vesicular perforado al duodeno. Rev. Méd. Chile 64: 750, 1936.
- 13) Alessandri, H. e Iñiguez, J.: Cáncer vesicular perforado al duodeno. Rev. Méd. Chile 64:750-751, 1936.
- 14) Prat, P. y González, A.: Cáncer de las vías biliares. Rev. Med. Chile 67: 909-914, 1939.
- 15) Prado, E.; Avendaño, O.; Ugarte, J.M. et. al.: Tumores malignos primitivos de la vesícula biliar. Rev. Méd. Chile 70: 833-842, 1942.
- 16) Martini, J. y González, O.: Cáncer de las vías biliares con calcificación secundaria. Rev. Méd. Chile 74: 418-419, 1945.
- 17) Armas, R.; Lira, J.C. y Harnecker, J.: Sobre dos casos de cáncer de la vesícula biliar en edad juvenil. Rev. Méd. Chile 73: 433-435, 1945.
- 18) Alessandri, H.; Duccl, H.; Roeschmann, E. et.al. Consideraciones sobre el estudio anatómo-clínico de 12 observaciones de cánceres de la cabeza del páncreas y 19 cánceres de las vías biliares. Rev. Méd. Chile 73: 385-391, 1945.
- 19) Vargas, R. y Larach, A. : Cáncer de la vesícula biliar, Rev. Méd. Chile 74:384-378, 1946.
- 20) Araneda, S. y Herrera, B.: Cáncer primitivo de la vesícula biliar. Rev. Méd. Chile 74:42-45, 1946.
- 21) Enríquez, D y Blei, F.: Cáncer vías biliares y cáncer de la cabeza del páncreas. Anales Méd. Concepción 3: 141-148, 1946.
- 22) Urzúa, A. y Matus, M.: Cáncer primitivo de la vesícula biliar y de las vías biliares. Rev. Méd. Chile 76: 17-20, 1948.
- 23) Bahr, J. y Larach, A.: Sarcoma de la vesícula. Arch. Soc. Cir. Chile 5: 922-925, 1955.
- 24) Castillo, P.: Tumores de la vesícula y de los conductos biliares, Arch. Soc. Cir. Chile 6: 1698-1708, 1954.
- 25) Pedrasa, C.; Aguilre, L. y Delgado, A.: Cáncer de la vesícula y vías biliares. Arch. Soc. Cir. Chile 9: 395-198, 1957.
- 26) Cumsille, E. z Figueroa, L.: Cáncer de la vesícula biliar. Rev. Méd. Chile 85: 321-324, 1957.
- 27) Yazigi, R.; Piwonka, J.; Rojas, R. et.al.: Cáncer de la vesícula biliar. Rev. Méd. Valp. 10: 262-263, 1957.
- 28) Arellano, H.; Alonso, C. y Sabah, D.: Cáncer de la vesícula y de la vía biliar. Rev. Méd. Valp. 11: 72-86, 1958.
- 29) Muñoz, W.: Cáncer de la vesícula biliar y conductos biliares extrahepáticos. Arch. Soc. Cir. Chile 10: 715-724, 1958.
- 30) Cabrera, M.; Blei, F. y Contreras, R.: Carcinoma primitivo de la vesícula biliar y de las vías biliares. Anales Méd. Concepción 16: 24-30, 1959.
- 31) Volochinsky, M.; Klinger, J. y Haun, A.: Patología médico-quirúrgica de la vesícula y vías biliares. Bol. Hosp. Viña del Mar 15: 100-106, 1959.
- 32) Pino, L.; Navarro, R.; Ureta, O. y Romero, M.: Neoplasia bilingüística. Arch. Soc. Cir. Chile 18: 144-146, 1966.
- 33) Soumastes R., Amat, J.; Merlño, H. et.als.: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de la vesícula y vías biliares. Rev. Méd. Valp. 22: 19-22, 1969.
- 34) Manubens, R. y Kuhlmann, G.: Cáncer de la vesícula

- la biliar, Rev. Méd. Valp. 22: 142-145, 1969.
- 35) Mena, I y Montebruno, D. : Sarcoma primitivo de la vesícula biliar. Rev. Méd. Chile 99:745-756, 1971.
- 36) Moreno, P.: Tumores malignos de vesícula y vías biliares. Consideración sobre 26 casos. Arch. Soc. Cir. Chile 25/26: 209, 1973.
- 37) Morales, R.: Algunos aspectos epidemiológicos de la mortalidad del cáncer en Chile. Cuad. Méd. Sociales 15 (2): 13-19, 1974.
- 38) Csendes, A.; Médina, E.; Rodríguez, P. et al.: Sobrevida de pacientes con cáncer del páncreas y con cáncer de la vesícula y de la vía biliar extrahepática. Rev. Méd. Chile 103: 541-545, 1975.
- 39) Csendes, A.; Médina, E. y Braghetto, I.: Algunas características epidemiológicas de los cánceres del esófago, vesícula y vías biliares, páncreas, e intestino delgado en Chile. Rev. Méd. Chile 105: 884-887, 1977.
- 40) Norambuena, L.; Schultz, E.; Caorsi, I. et al.: Frecuencia de la patología vesicular en la provincia de Valdivia. Rev. Méd. Chile 106: 518-522, 1978.
- 41) Orríols, M.: Cáncer de vías biliares. Bol. Hosp. Vía del Mar, 35: 37-41, 1979.
- 42) Reunión anatómo-patológica. Bol. Hosp. S.J. Dios 27: 45-57, 1980.
- 43) Darrigrandí, M.; Libuy, R. y Tobar, J.C.: Cáncer vesicular (resumen). Rev. Chile Cir. 32: 38, 1980.
- 44) Darrigrandí, M.; Libuy, R. y Tobar, J.C.: Cáncer vesicular. Rev. Chile Cir. 33: 1981.
- 45) Bull, P.; Guzmán, S. y Nervi, F.: Mutagenic activity in stones from a patient with a congenital choledocal cyst. J. Cancer Res. Clín. Oncol. 107: 61-63, 1984.
- 46) Puente. S.; Bannura, G.; Zamorano, D. et al.: Cáncer de las vías biliares. Rev. Chile Cir. 35: 475-480, 1984.
- 47) Smok, G.; Cervilla, K.; Bosch, H. et al.: Lesiones precursoras del carcinoma invasor de vesícula biliar. Congreso Chileno de Cirugía, pág. 24, Concepción, 1985.
- 48) Villar, V.; Salinas, C.; Bravo, E. et al.: Cáncer de la vesícula biliar. Congreso Chileno de Cirugía, pág. 24. Concepción, 1985.
- 49) Labbé, R. y Lopetegui, M.: Cáncer de la vesícula biliar. Congreso Chileno de Cirugía, págs. 24-25, Concepción, 1985.
- 50) Médina, E. y Kaempffer, A.M.: La salud en Chile durante la década del setenta. II. Un intento de interpretación. Rev. Méd. Chile 110: 1004-1014, 1982.
- 51) Médina, E.; Kaempffer, A.M.; Croizet, V. et al.: Epidemiología de las colelitiasis en Chile. Rev. Méd. Chile 100: 1382-1389, 1972.
- 52) Marínovic, I.; Guerra, C. y Larach, G.: Incidencia de litiasis biliar en material de autopsias y análisis de composición de los cálculos. Rev. Méd. Chile 100: 1382-1389, 1972.
- 53) Walton, J.C.; Marr, J.S. y Friedman, S.M.: Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state. Lancet 1: 791-794, 1979.
- 54) Diehl, A.K.: Epidemiology of gallbladder cancer: A synthesis of recent data. J. Natl. Cancer Inst. 64: 1209-1214, 1980.
- 55) Fraumeni, J.F.: Cancers of the pancreas and biliary tract: Epidemiological considerations. Cancer Res. 35: 3437-3446, 1975.
- 56) Ríos-Dalenz, J.; Takabayashi, A.; Henson, D.E. et al.: The epidemiology of extra-hepatic biliary tract in Bolivia. Int. J. Epidemiol. 12: 156-160, 1983.